

Folikulaarisen lymfooman ensilinjan hoitotulokset HUS Syöpäkeskuksessa vuosina 2011-2015

TIIVISTELMÄ

Kuismanen, Teemu: Follikulaarisen lymfooman ensilinjan hoitotulokset HUS
Syöpäkeskuksessa vuosina 2011-2015
Syventävien opintojen tutkielma: 21 sivua, 5 liitettä (26 sivua)

Follikulaarinen lymfooma on Suomen yleisimpiä lymfaattisia maligniteetteja. Toisin kuin aggressiiviset lymfoomat, follikulaarinen lymfooma harvoin koituu potilaan kuolemaksi, ja oireettomien potilaiden hoidosta ei ole hyötyä. Sen hoidossa tavoitteena onkin oireiden minimoiminen ja hoidon mahdollisimman pienet haitat, sekä mahdollisimman pitkä remissio. Hoito pohjautuu B-soluvasta-aine rituksimabiin, jota voidaan tarvittaessa yhdistää solunsalpaajiin. Myös sädehoitoa käytetään paikallisten lymfoomien hoitoon, sekä levinneessä taudissa palliatiivisesti.

Follikulaarisen lymfooman hoitolinjaukset ovat muuttuneet useita kertoja 2000-luvulla. Tutkimuksemme seuranta-aikana 2011-2015 nähtiin siirtymä hoidon painottuessa entistä enemmän oireettomien seurantaan ja raskaiden hoitojen välttämiseen, sekä aikaisemmin paljon käytetyn rituksimabi-CHOP-yhdistelmän vaihtuminen rituksimabin ja bendamustiinin yhdistelmään. Tutkimuksemme tavoite oli seurata retrospektiivisesti follikulaarisen lymfooman muuttuneiden hoitolinjojen toteutumista HUS-alueella, sekä analysoida erilaisten potilaisiin liittyvien sekä hoidollisten tekijöiden yhteyttä heidän ennusteeseensa.

Koska kyseessä oli retrospektiivinen tutkimus, jossa potilaita seurattiin eripituinen aika, johtopäätöksiä eri tekijöiden ennusteellisesta vaikutuksesta oli vaikea tehdä. Tärkein ennusteellinen tekijä oli taudin transformaatio eli muuttuminen aggressiiviseksi lymfoomaksi. Pelkkään seurantaan valikoituneet potilaat joutuivat usein jossain vaiheessa aktiivihoitojen pariin, mutta heidän lymfoomakuolleisuutensa ei ollut merkittävästi suurempaa.

Tulevaisuudessa follikulaarisen lymfooman hoitosuositukset muuttunevat edelleen uusien hoitojen kehittyessä. Hoidon painopiste pysynee jatkossakin oireiden lievityksessä ja hoitojen haittojen välttämässä

avainsanat: follikulaarinen lymfooma, immunokemoterapia, lymfoomat

2. SISÄLLYS

LIITE 2

1	Kansi
2	1. Tiivistelmä
3	2. Sisällys
4	3. Johdanto
5	4. Tutkimuksen teoreettinen tausta
13	5. Tutkimuksen tarkoitus ja tutkimusongelmat
13	6. Tutkimusaineisto ja -menetelmät
14	7. Tulokset
24	8. Pohdinta
26	9. Lähteet
	Taulukoita

Follikulaarinen B-solulymfooma (FL), on eurooppalaisen ja suomalaisen väestön toiseksi yleisin hematolymfaattinen maligniteetti, diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) jälkeen (38). Muiden ei-Hodgkinin lymfoomien tavoin sen ilmaantuvuus on kasvanut viime vuosikymmeninä noin 2-4% vuosivauhdilla (6)(11).

Tosin kuin suurisoluinen B-solulymfooma, follikulaarinen lymfooma on hitaasti etenevä eli indolentti tauti, jonka hoidossa tasapainoillaan potilaalle taudista koituvan haitan ja toisaalta hoitojen hyötyjen ja haittavaikutusten välillä. Viimeisen vuosikymmenen aikana on yhä enemmän suosittu kevyempiä hoitomuotoja, kuten sädehoitoa ja immunoterapiaa, raskaiden solunsalpaajahoitojen käytön jäädessä vähemmälle.

Tutkimuksemme tavoitteena oli arvioida follikulaarisen lymfooman hoidon muutosta HUS Syöpäkeskuksessa seurantavälillä (2011-2017) sekä analysoida potilaista johtuvien ja hoidollisten tekijöiden vaikutusta follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden ennusteeseen.

4. TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA

4.1 Riskitekijät

Folikulaariselle lymfoomalle on lukuisia tunnettuja riskitekijöitä. Immuunipuutostilojen tiedetään altistavan lymfoomille, sillä sekä synnynnäiset, kuten primaarit immuunipuutostilat (15), että hankinnaiset, kuten HIV/AIDS (3) (1) sekä elinsiirrot, erityisesti sydämen ja keuhkojen (34) siirrot, lisäävät riskiä. Lymfoomalle tiedetään olevan perinnöllinen taipumus, sillä lähisukulaisen follikulaarinen lymfooma on huomattava riskitekijä (22). Myös monet ulkoiset tekijät lisäävät riskiä, näitä ovat mm. tupakka (28) (40), UV-säteily ja/tai ihosyöpä (4), reumaattiset taudit (27), sekä altistus kemikaaleille kuten tuholaistorjunta-aineille (18). Ylipainon ei ole todettu lisäävän riskiä (9).

4.2 Oireet ja diagnostiset kriteerit

Toisin kuin diffuusi suurisoluinen b-solulyymfooma, follikulaarinen lymfooma on tyypillisesti indolentti, eli hitaasti etenevä ja ei-aggressiivinen tauti. Tästä johtuen follikulaarinen lymfooma on usein alkuvaiheessa vähäoireinen tai oireeton. Ihon läpi palpoituva imusolmuke-suurentuma on yleisin ensioire, muita yleisiä oireita ovat kipu ja niin sanotut B-oireet, eli yöhikoilu, lämpöily ja painonlasku. Joskus follikulaarinen lymfooma havaitaan sattumalöydöksenä muusta syystä tehdyn kuvantamisen yhteydessä.

Levinneisyys määritetään kokovartalon tietokonetomografiatutkimuksella (vartalon ja kaulan TT) sekä luuydinnäytetutkimuksella. Lisäksi alkuvaiheen tutkimuksiin kuuluvat laboratoriotutkimukset kuten perusverenkuva ja laktaattidehydrogenaasi (LDH). PET-TT:n käyttö kliinisessä työssä on rajoittunutta ja sitä käytetään valituissa tapauksissa potilailla, joilla epäillään paikallista tautia levinneisyysasteen varmistamiseksi, sekä biopsian kohdentamiseksi transformaatiota epäiltäessä (47). PET-TT:n etuja ovat korkea herkkyys levinneen taudin ja transformaation todennäköisyyden arvioinnissa sekä tarkka arvio eloonjäämisennusteesta (39).

Folikulaarisen lymfooman diagnoosi perustuu kasvainkudoksen histopatologiseen tutkimukseen (taulukko 1), jossa diagnoosi tehdään tuorenäytteestä, joka saadaan joko imusolmukebiopsiasta tai paksuneulanäytteestä. Näytteestä etsitään imusolmukkeiden itukeskuksista peräisin olevaa

syöpäkudosta, joka muodostaa follikkelirakenteita, erotuksena diffuusista suurisoluisesta b-solulymfoomasta, jonka kasvutapa on täysin diffuusi. Patologi määrittää taudin erilaistumisasteen (gradus) erilaistuneiden pienien (sentrosyytit) ja erilaistumattomien suurien solujen (sentroblastit) suhteen perusteella. Erilaistumisaste 3 jaetaan lisäksi kahteen luokkaan, A ja B, sen perusteella, esiintyykö näytteessä sentrosyyttejä vai koostuuko se diffuusista sentroblastisolukosta (17)(35). Erilaistumisasteen 3A ja 3B välillä on huomattava ero selviämisenusteessa, sillä 3B on aggressiivinen tauti (35), ja se hoidetaan kuten DLBCL. Follikulaarisen lymfooman erotusdiagnostisia vaihtoehtoja ovat muut ei-Hodgkinin lymfoomat, kuten diffuusi suurisoluinen b-solulymfooma, muut pehmytkudosmaligniteetit, kuten sarkoomat, ja ei-malignit pehmytkudoskasvaimet.

Taulukko 1. Gradeerauksen kriteerit (2)(35)

Grade	Selitys
1	Alle 5 sentroblastia/kuva (400-kertainen suurennos)
2	6-15 sentroblastia/kuva
3A	Yli 15 sentroblastia/kuva, mutta myös sentrosyyttejä näkyy kuvassa
3B	Sentrosyyttejä ei näy ollenkaan

Taulukko 2. Ann Arbor luokitus (13)

Stage	Selitys
I/IE	Tautia vain yhdellä imusolmukealueella (I) /vain yhdessä ekstrapodaalisessa paikassa (IE) pois lukien luuydin
II/IIIE	Tautia kahdella tai useammalla imusolmukealueella pallean samalla puolella (II)/sekä ekstrapodaalitautia (IIIE)
III/IIIE/IIIS	Tautia kahdella tai useammalla imusolmukealueella, jotka ovat pallean molemmilla puolilla (III)/sekä rajoittuneesti ekstrapodaalialueilla (IIIE)/sekä pernassa (IIIS)
IV	Tautia laajalti ja diffuusisti ekstrapodaalielimissä tai luuytimessä

Taulukko 3. FLIPI 1 (13)

Parametri	FLIPI1
Nodaalialueet	Tautia yli 4 eri imusolmukealueella

Ikä	Yli 60 vuotta
Seerumin LD	Ikätasoa korkeampi
Levinneisyys	AA-Stage III tai IV
Hemoglobiini	Alle 120

Levinneisyyttä arvioidaan Ann Arbor (AA) -kriteerien mukaan (taulukko 2). Ann Arborin luokitus kertoo, onko lymfoomapesäkkeitä yksi vai useampi, onko tautia pallean yhdellä vai molemmilla puolilla ja onko sitä imusolmukkeiden ulkopuolella. Leviämisastetta selvitetessä on erityisen tärkeää erottaa potilaat, joilla on paikallinen tauti (Stage 1), sillä vain paikallisen taudin kohdalla hoitotavoite on kuratiivinen eli paranemiseen tähtäävä (2)(19)

4.3 Ennuste

Folikulaarisesta lymfoomasta potilaalle koituvaa riskiä arvioidaan FLIPI-pisteillä (Follicular Lymphoma International Prognostic index) (taulukko 3). Kohonnutta riskiä ennustavat korkea ikä, suuri tautimassa, laaja levinneisyys, anemia ja kohonnut seerumin laktaattidehydrogeneesi. FLIPI:n lisäksi ennusteeseen vaikuttavat elintavat ja muut ympäristötekijät. Tupakointi ja tupakkahistoria heikentävät ennustetta; ennuste on sitä huonompi mitä pitempään tupakointi on kestänyt ja mitä suurempi määrä on poltettu (19). Myös alkoholin suurkulutus ja liikalihavuus (BMI>30) heikentävät ennustetta (19). Hedelmien ja vihannesten käyttö puolestaan vaikuttavat parantavan ennustetta (42). Positroniemissiotomografiassa (PET) näkyvä jäännöstauti on yhteydessä varhaiseen relapsiin ja huonompaan ennusteeseen myös silloin, kun TT:n perusteella tautia ei hoidon jälkeen ole (25). Niin kutsuttu M7-FLIPI-malli ennustaa potilaan riskiluokkaa kliinisten ja geneettisten riskitekijöiden perusteella. Malli ottaa huomioon potilaan FLIPI-luokituksen ja suorituskyvyn sekä 7 mahdollista geenipoikkeamaa: EZH2, ARID1A, EP300, FOXO1, MEF2B, CREBBP, ja CARD11. Näiden perusteella potilaat jaetaan matalan ja korkean riskin potilaisiin. Matalan riskin potilaista viiden vuoden kohdalla tauti ei ole edennyt 77%:lla ja korkean riskin potilaista 38%:lla (32). M7-FLIPI ei tällä hetkellä ole laajassa kliinisessä käytössä.

Indolentin luonteensa vuoksi follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden kokonaisennuste on hyvä. Huolimatta siitä, että valtaosa potilaista (>80% (16)) sairastaa parantumattomaksi luokiteltavaa levinnyttä tautia, kuolleisuus follikulaariseen lymfoomaan on matala] (16). Transformaatiolla tarkoitetaan aikaisemmin indolentin lymfooman muuttumista aggressiiviseen muotoon, follikulaarisesta lymfoomasta puhuttaessa diffuusiksi suurisoluiseksi b-solulymfoomaksi tai G3B follikulaariseksi lymfoomaksi. Transformaatio huonontaa potilaan ennustetta selvästi, ja sen hoito poikkeaa indolentin lymfooman hoidosta. Rituksimabihoitoa saaneista potilaista noin 5%:lla diagnosoidaan transformoitunut tauti 10 vuoden kuluessa diagnoosista (45).

Transformaatiolla on huomattava vaikutus potilaan ennusteelle; transformoituneen taudin kohdalla potilaan 10-vuotisennuste on 36% ja kokonaiselinajan mediaani 2v, ja potilaan, jonka tauti pysyy indolenttina vastaavat luvut ovat 75% ja 10 vuotta (5)(21), joskin tässäkin tarkat arviot vaihtelevat aineiston mukaan.

4.4 Hoidon perusteet

Follikulaarisen lymfooman hoito ja hoidon tavoite riippuvat sen levinneisyydestä. Leikkaus ei koskaan ole hoitovaihtoehto. Paikallisen taudin (stage I) hoito on kuraatioon eli paranemiseen tähtäävä sädehoito annoksella 24/2Gy. Suuremmilla annoksilla ei saada parempia tuloksia (29).

Oireettomia potilaita, joilla on levinnyt tauti, voidaan seurata aktiivisesti. Levinneen tautiin ei ole olemassa kuratiivista hoitoa ja spontaania regressiotakin on havaittu (26) joten oireettomien potilaiden altistaminen aktiivihoidon haitoille ei ole perusteltua. Seuranta sisältää säännölliset onkologin vastaanottokäynnit ja tarvittaessa vartalon TT-tutkimuksen. Perusteena aktiivihoidon aloittamiselle ovat oireiden ilmaantuminen, elintoimintojen vaarantuminen kuten syvenevät sytopeniat sekä transformaatio. Levinneen taudin levinneisyysasteella ja FLIPI-tuloksella ei ole merkitystä hoidon valinnassa, vaan oirekuva on ratkaiseva tekijä.

4.4.1 Immunokemoterapia

Folikulaarisen lymfooman systeeminen hoito perustuu rituksimabiin, jota voidaan antaa joko yksinään, jolloin puhutaan immunoterapiasta, tai yhdessä solunsalpaajan kanssa, jolloin puhutaan immunokemoterapiasta. Rituksimabi on B-lymfosyyttien CD20-pintaproteiinia tunnistava selektiivinen vasta-aine. Sen toimintamekanismi perustuu B-solujen apoptoosin induktioon sekä niiden solukalvon rakenteen vaurioitumiseen (8). Apoptoosin induktion uskotaan aiheutuvan rituksimabin suorasta sitoutumisesta CD20-reseptoriin, mikä laukaisee apoptoosin interleukiini-10 ja anti-apoptoottisen geenin säätelyn häiriintyessä. Rituksimabikäsiteltyjen solujen on myös havaittu läpikäyvän rakenteellisia muutoksia. Suorien vaikutustensa lisäksi rituksimabilla on synergistinen vaikutus solunsalpaajien kanssa. Tämä vaikutus on todettu ja merkittävä ainakin CHOP-hoidon (syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini ja prednisoloni) kanssa, joskin tämän vaikutuksen tarkka mekanismi on epäselvä (12).

Oireista tautia hoidetaan ensisijaisesti rituksimabimonoterapialla tai rituksimabin ja sytostaattien yhdistelmällä eli immunokemoterapialla. Obinutsumabia, joka on toinen monoklonaalinen CD20-vasta-aine, käytetään tiettyjen potilaiden hoidossa rituksimabin sijaan. Hauraiden ja muuten kemoterapiaan soveltumattomien potilaiden hoito on palliatiivista (taulukko 4).

Tämänhetkisen tiedon valossa rituksimabin ja bendamustiinin yhdistelmä on teholtaan vastaava kuin rituksimabin ja CHOP:n yhdistelmä. Bendamustiinin CHOP:ia vähäisempien haittojen takia R-bendamustiini on nykyään käytetympi yhdistelmä 1. linjan hoidossa. (34). Pelkällä rituksimabilla (rituksimabi-monoterapia) on vähäiset haittavaikutukset, joten sitä voidaan käyttää lieväoireisten ja pienen tautimassan omaavien potilaiden hoidossa, kun hoitovasteen saamisella ei ole kiire (20)(34).

4.4.2 Ylläpitohoito

Rituksimabi-ylläpitohoito rituksimabi-monoterapian jälkeen ei paranna eloonjäämisennustetta eikä pitkitä remission kestoa (41). Immunokemoterapian jälkeisen ylläpitorituksimabin tehosta on ristiriitaista näyttöä; on tehty tutkimuksia, joiden tulosten perusteella ylläpitohoito parantaa sekä kokonaiselossaoloaikaakaan että taudin etenemättömyysaikaakaan (24)(30), parantaa etenemättömyysaikaakaan mutta ei kokonaiselossaoloaikaakaan (43) tai ei paranna kumpaakaan (37).

Taulukko 4: Aktiivihoidon kriteerit ja toteutus (47)

Immunoterapia	Lievät B-oireet Suurentuneet imusolmukkeet tai perna ilman kompressio-oireita Luuydinaffiisio ilman hematopoieesin häiriöitä Kliinisesti merkittävä progressio 6kk aikana	Rituksimabi 1 infuusio/vk x4 kahdesti
Immunokemoterapia	Vaikeat B-oireet Bulkkituumori (yli 7 cm massa) Kompressio-oire tai oireinen suurentunut perna Pleura- tai peritoneaaliaffiisio Luuydinaffiisio ja merkittävä hematopoieesin häiriö Nopea progressio Flipi yli 2	R-Bendamustiini x6 TAI R-CHOPx6/R-CVPx6 ja rituksimabiylläpitohoito 2kk välein ad 2 v

Taulukko 5 Esimerkkejä rituksimabimonoterapian, rituksimabi ja bendamustiini sekä rituksimabi ja CHOP -hoitojen lyhyt- ja pitkäaikaista tuloksista. RR=response rate, mikä tahansa vaste, osittainen tai täydellinen. CR=complete response, täydellinen vaste. PFS=Progression free survival, taudin etenemättömyysaika. (20)(36)

Rituksimabi x4 kahdesti	RR: 44%. CR: 6%	PFS: 18kk Haittatapahtumat: 7.8%
R-Bendamustiini x6	RR: 93% CR: 40%	PFS: 69kk Haittatapahtumat: 19%
R-CHOPx6	RR: 91% CR: 30%	PFS: 31kk Haittatapahtumat: 29%

Aktiivihoidon porrastus (taulukko 5) tapahtuu seuraavalla tavalla (47): potilaita, joiden oireet ovat vähäiset, kuten lievät B-oireet, ja joiden tauti ei etene nopeasti, hoidetaan rituksimabimonoterapialla, joka toteutetaan antamalla viikoittainen annos neljän viikon ajan kahdesti, 2 kuukauden tauko jaksojen välissä. Potilaat, joiden oireet ovat vaikeita, joiden tautitaakka on suuri tai joiden tauti etenee nopeasti päätyvät immunokemoterapiahoitoon, jossa rituksimabin lisäksi käytetään solunsalpaajaa. Immunokemoterapialla saavutetaan nopea hoitovaste, mikä on tärkeää runsaasti oireita aiheuttavavan ja mahdollisesti potilaan henkeä uhkaavan taudin hoidossa. Ensilinjan sytostaatti on usein bendamustiini, muita vaihtoehtoja ovat CHOP ja CVP. Immunokemoterapiahoitoja annetaan kuusi sykliä. R-CHOP ja R-CVP -hoitoin voidaan yhdistää 2 vuoden rituksimabiylläpitohoito, mutta bendamustiinihoidon yhteydessä sen tehosta ei ole riittävä näyttöä, joten sen kanssa ylläpitohoitoa ei anneta (33)(44). Mikäli herää epäily taudin transformaatiosta suositellaan R-CHOP:ia, koska sillä on vaikutusta myös aggressiiviseen komponenttiin.

4.4.3 Hoidon haittavaikutukset

Bendamustiinin ja CHOP:n haittavaikutusprofiili on erilainen. CHOP-terapian erittäin yleinen haittavaikutus on hiustenlähtö, mitä bendamustiini taas ei aiheuta. CHOP aiheuttaa myös useammin neutropeniaa ja anemiaa, sekä neuropatiaa ja ihoreaktioita (33). Molemmat lääkkeet aiheuttavat solunsalpaajien yleisiä haittavaikutuksia, kuten anemiaa, neutropeniaa ja anemiaa. Myös potilaiden subjektiivisesti koettu elämänlaatu säilyy bendamustiinihoidon aikana parempana (7).

Taulukko 6: Palliatiivisessa hoidossa käytettävät hoidot

Solunsalpaajat ja immunologiset lääkkeet	Single-rituksimabi Klorambusiili (+predisoloni) CVP
Muu hoito	Palliatiivinen sädehoito annoksella 2*2Gy Infektioiden antibioottihoito Pahoinvointilääkkeet Kipulääkkeet (Punasolusiirto)

Oireisen mutta aktiivihoidoon soveltumattoman potilaan hoitolinja on oireenmukainen. Palliatiivisessa hoidossa käytetään toksisuudeltaan ja haitoiltaan mahdollisimman vähäisiä hoitomuotoja (taulukko 6). Sädehoito annoksella 2x2Gy on erityisen tehokas. Palliatiivista sädehoitoa voidaan hyödyntää myös aktiiviseurattujen ja aktiivihoidossa olevien potilaiden vaikeiden paikallisten oireiden lievittämiseksi tilanteessa, jossa ei vielä ole tarvetta edetä systeemihoitoon.

4.4.4 Relapsin hoito

Uusiutuvan taudin hoidon indikaatiot ovat kuten ensivaiheen taudissa. Jos relapsi tapahtuu rituksimabihoidon aikana tai alle 6kk sen päättymisen jälkeen pidetään tautia resistenttinä rituksimabille. Tällöin rituksimabin sijaan käytetään obinutsumabia, joka voidaan yhdistää

esimerkiksi bendamustiiniin (10). Jos rituksimabihoidosta on pitkä aika (>1 v) tai potilas ei ole saanut rituksimabia ollenkaan voidaan sitä harkita myös relapsin hoidossa. Tällöin sytostaattivaihtoehtoja on useita kuten bendamustiini ja CHOP. CHOP-hoito sisältää antrasykliiniannoksen (hydroksidaunorubisiini eli doksirubisiini), joten sen käyttö on rajattu korkeintaan yhdeksään annokseen (kumulatiivinen maksimiannos 450mg) elämän aikana kroonisen sydäntoksisuuden riskin vuoksi (31)(46) (taulukko 7).

Kahta eri hoitoa aiemmin saanutta potilasta voidaan hoitaa PI3K-estäjällä, idelalisibilla (23). Se on saanut Kelan rajoitetun peruskorvattavuuden huhtikuussa 2019. Lisäksi tutkitaan mm. ibrutinibin eli Brutonin tyrosiinikinaasin estäjän tehoa ja turvallisuutta follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla.

Hyväkuntoisen potilaan varhain (<2 v) uusiutuvan taudin kohdalla voidaan harkita intensiivihoidon autologisen kantasolusiiron tuella. Nuoren potilaan kohdalla taudin uusiutuessa intensiivihoidon jälkeen voidaan edetä myös allogeeniseen kantasolusiirtoon, mikäli sopiva luovuttaja on tiedossa.

Taulukko 7: Aktiivihoidon 2. linjan lääkevalinnat

Relapsi >6 kk-1 v induktion jälkeen tai rituksimabia ei käytetty induktiossa	Rituksimabi ja bendamustiini, CHOP tai COP riippuen ensilinjan hoidosta
Relapsi <6 kk induktion jälkeen ja potilas ei sovellu intensiivihoidon	Obinutsumabi-bendamustiini ⁶ (jos potilas ei ole saanut bendamustiinia 2 v sisällä), lisäksi obinutsumabiyläpitohoito 2kk välein ad 2 v (Intensiivihoidon ja autologinen kantasolusiirto. Nuoren potilaan kohdalla voidaan harkita allogeenista siirtoa)

4.4.5 Transformaation hoito

Transformoituneen taudin hoito toteutetaan immunokemoterapialla, jossa ensisijaisena solunsalpaajavaihtoehtona on CHOP, jos potilas ei sitä ole jo saanut. Poikkeuksen tekevät potilaat, joiden relapsi on tapahtunut ylläpito-hoidon läpi tai pian rituksimabia sisältäneen immunokemoterapian jälkeen, mikä on merkki resistenssistä rituksimabille. Tällöin hoito toteutetaan ilman rituksimabia. Nuoren ja hyväkuntoisen potilaan transformoitunutta tautia voidaan valikoiduissa tapauksissa hoitaa intensiivihoidolla.

Indolentin luonteensa vuoksi follikulaarisen lymfooman ennuste on varsin hyvä, ja koska potilaat ovat usein iäkkäitä, suuri osa potilaista menehtyy muihin syihin kuin lymfoomaan. Pienen riskin potilaiden (FLIPI 0-1) 3-vuotisennuste on 99%, keski-suuren riskin (FLIPI 2) 96% ja suuren riskin (FLIPI >2) 86% (14).

5. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT

Follikulaarisen lymfooman hoitosuosituksukset ovat muuttuneet 2000-luvulla CD-20-vasta-aineiden ja uusien solunsalpaajien kuten bendamustiinin tultua kliiniseen käyttöön. Tavoitteemme oli selvittää muuttuneiden hoitokäytäntöjen vaikutusta hoidon tuloksiin. Pyrimme arvioimaan ensisijaisesti potilaiden kokonaiselossaoloaika (Overall Survival, OS) ja erityisesti transformaatioiden määrää ja aikaa transformaatioon, koska transformatio on merkittävin potilaiden eloonjääntiin vaikuttava yksittäinen tekijä. Muita arvioinnin kohteita olivat aika hoitoa vaativaan taudin etenemiseen ja solunsalpaajahoidon tarve. Tämän lisäksi arvioimme uusien follikulaarisen lymfooman hoitosuosistusten toteutumista HUS-alueella.

6. TUTKIMUSAINEISTO JA -MENETELMÄT

Aineistomme koostui HUS-alueella vuosina 2011-2015 follikulaarisen lymfooman ensidiagnoosin saaneista potilaista. Potilaiden tiedot kerättiin HUS:n potilastietojärjestelmästä sekä Weblabista. Sopivat potilaat löydettiin patologian laitoksen tietokannasta. Haku tehtiin käyttämällä "Lymphoma malignum folliculare" -hakutermiä. Näin saatiin lista 539 potilaasta, joilla oli patologisen näytteen perusteella todettu follikulaarinen lymfooma vuosina 2011-2015. Potilaiden tiedot jätettiin keräämättä seuraavin perustein: potilaasta ei ollut tietoja HUS:n potilastietojärjestelmässä; potilaan ensimmäinen follikulaarisen lymfooman diagnoosi oli tehty ennen vuotta 2011; potilaalla oli todettu muu hematolymfaattinen maligniteetti kuin follikulaarinen lymfooma (mukaan lukien primaaristi transformoitunut tauti) ennen ensimmäistä diagnoosia tai pian sen jälkeen siten, että sen voitiin katsoa vaikuttaneen hoitoon; potilaan follikulaarinen lymfooma oli aggressiivinen (Gradus 3B); potilaalla oli diagnoosihetkellä tai pian sen jälkeen jokin muu solunsalpaajin hoidettu maligniteetti,

joka saattoi vaikuttaa lymfooman kulkuun; potilasta oli hoidettu epäasianmukaisella tavalla (leikkaus, paikalliset rituksimabi-injektiot); potilaan seuranta oli katkennut ennen vuotta 2016 muusta syystä kuin kuoleman vuoksi; tai potilaan tietoja ei muusta syystä voitu luotettavasti kerätä. Aineiston lopulliseksi kooksi tuli 267 potilasta.

Potilaista kerättiin seuraavat tiedot: syntymäpäivä ja ikä, sukupuoli, diagnoosipäivä patologin näytteen päivämäärän perusteella, gradus, FLIPI-pisteet ja sen osa-alueet (levinneisyys, imusolmukealueiden lukumäärä, LDH ja hemoglobiini), oliko potilaalla B-oireita, WHO-luokitus, hoito, mahdollisen sädehoidon annos, saiko potilas ylläpitohoitoa, autologista tai allogeenista kantasolunsiirtohoitoa, vaste ja vasteen päivämäärä, mahdollisen taudin etenemisen diagnoosin päivämäärä sekä ikää ja sukupuolta lukuun ottamatta yllä olevat tiedot mahdollisesta taudin etenemisestä, mahdollinen transformaatiopäivämäärä, viimeinen seurantapäivä sekä mahdollinen kuolinpäivä ja -syy. Näiden avulla määritettiin kokonaiselossaoloaika (overall survival, OS) ensimmäisestä diagnoosista viimeiseen seurantapäivään tai kuolinpäivään sekä taudin etenemättömyysaika (progress-free survival, PFS) vastepäivämäärästä viimeiseen seurantapäivään tai relapsipäivämäärään. Lisäksi selvitettiin, tarvitsiko potilas toisen linjan solunsalpaajaa ja väli solunsalpaajahoitojen välillä.

Taudin eteneminen määriteltiin seuraavalla tavalla: aktiivihoidetuilla joko radiologisesti tai patologisesti havaittu lymfooma uudella alueella, tai olemassa olevien lymfoomapesäkkeiden uusi kasvu; ja aktiiviseuratuilla aktiivihoidon aloittamiseen johtanut taudin eteneminen.

7. TULOKSET

7.1 Potilasaineisto

Potilaiden mediaani-ikä oli 62, nuorin potilas oli diagnoosivaiheessa 19-vuotias ja vanhin 93. 84 potilasta (31.5%) oli alle 60-vuotiaita. 109 (40.8%) potilaista oli miehiä ja 158 (59.2%) naisia.

Diagnoosivaiheessa 103 potilaalla (38.6%) tauti oli paikallinen (19.9% stage I ja 18.7% stage II) kun taas valtaosalla tauti oli levinnyt (61.4%) (taulukko 8). Pienen riskin (FLIPI 0-I) tauti oli 96 potilaalla (36%), keskisuuren riskin (FLIPI 2) 63 potilaalla (23.6%) ja suuren riskin (FLIPI 3-5) 108 potilaalla (40.4%). Riskitekijöiden yleisyys oli seuraava: 183 (68.5%) oli yli 60-vuotiaita, levinnyt tauti 164:llä

(61.4%), LD oli koholla 9:llä (22.2%), anemia oli 34 potilaalla (12,7%), ja yli 4 imusolmukealueella tautia oli 116 potilaalla (43.4%). B-oireita oli 30:llä (11.2%) ja imusolmukealueiden ulkopuolista tautia 139:llä (52.1%) (taulukko 9).

Taulukko 8 Levinneisyys

Stage	Lukumäärä (osuus)
I	53 (19.9%)
II	50 (18.7%)
III	63 (23.6%)
IV	101 (37.8%)
Paikallinen (Stage I+II)	103 (38.6%)
Levinnyt (Stage III+IV)	164 (61.4%)

Taulukko 9 FLIPI

Riski	Lukumäärä (osuus)
Pieni riski (FLIPI 0-1)	96 (36 %)
Keskisuuri riski (FLIPI 2)	63 (23.6%)
Suuri riski (FLIPI 3+)	108 (40.4%)
Ikä >60	183 (68.5%)
Stage III-IV	164 (61.4%)
LD koholla	59 (22.2%)
Hb <120	34 (12.7%)
>4 nodaaliauuetta	116 (43.4%)
B-oireita	30 (11.2%)
Ekstranodaalitauti	139 (52.1%)

7.2 Ensilinjan hoito

Aktiiviseuranta oli yleisin ensimmäisen linjan hoitomuoto, siihen päätyi 99 potilasta (37%).

Sädehoitoa annettiin 74 (27.7%) potilaalle, joista 43 sai stage I tautiin kuratiivistavoitteista sädehoitoa ja 21 palliatiivista sädehoitoa, jonka jälkeen jatkettiin seurannalla (taulukko 10).

Rituksimabi+bendamustiinia sai 52 (19.5%) ja R-CHOP:ia 43 potilasta (16.1%). Pelkkää rituksimabia sai vain 8 potilasta (3%) ja 12 potilasta (4.5%) sai jotain muuta hoitoa kuten R-MINE-hoitoa tai pelkkää kortisonia. Rituksimabi-ylläpitoa annettiin 74 potilaalle (27.7%), joista kaikki olivat saaneet R-CHOP-induktion (taulukko 10).

Taulukko 10: 1. linjan hoitovalinnat

Hoito	Lukumäärä (osuus)
Aktiiviseuranta	78 (29.2%)
Single-R	8 (3.0%)
R-Benda	52 (19.5%)
R-CHOP	43 (16.1%)

Sädehoito: kuratiivistavoitteinen [mukaan lukien palliatiivinen]	43 (16.1%) [74 (27.7%)]
Muu (Esim R-MINE)	12 (4.5%)

7.3 Intensiivihoido

19 potilasta sai intensiivihoidoa ja autologisen kantasolusiirron, ja lisäksi kaksi heistä allogeenisen kantasolusiirron. Viidellä näistä potilaista oli taudin transformaatio, kummallakaan allogeenisen siirron saaneista ei transformaatiota ollut. Intensiivihoidettujen keski-ikä diagnoosihetkellä oli 49,8 vuotta. Yksikään potilas ei saanut intensiivihoidoa 1. linjan hoidossa, vaan kaikki intensiivihoidot liittyivät uusiutuneeseen tautiin.

7.4 Ennuste

Kuolleisuus seuranta-aikana oli vähäistä (kuvio 1). 32 potilasta oli kuollut (11.6%), heistä 14:n (43.7%) kuolinsyy oli lymfooma. Muita kuolinsyitä olivat muut syövät, keuhkohtaumatauti ja muut keuhkosairaudet, sydänsairaudet, infektiot ja aivotapahtumat. Relapsin seuranta-aikana sai 100 potilasta (37.6%) ja transformaation 21 potilasta (7.9%).

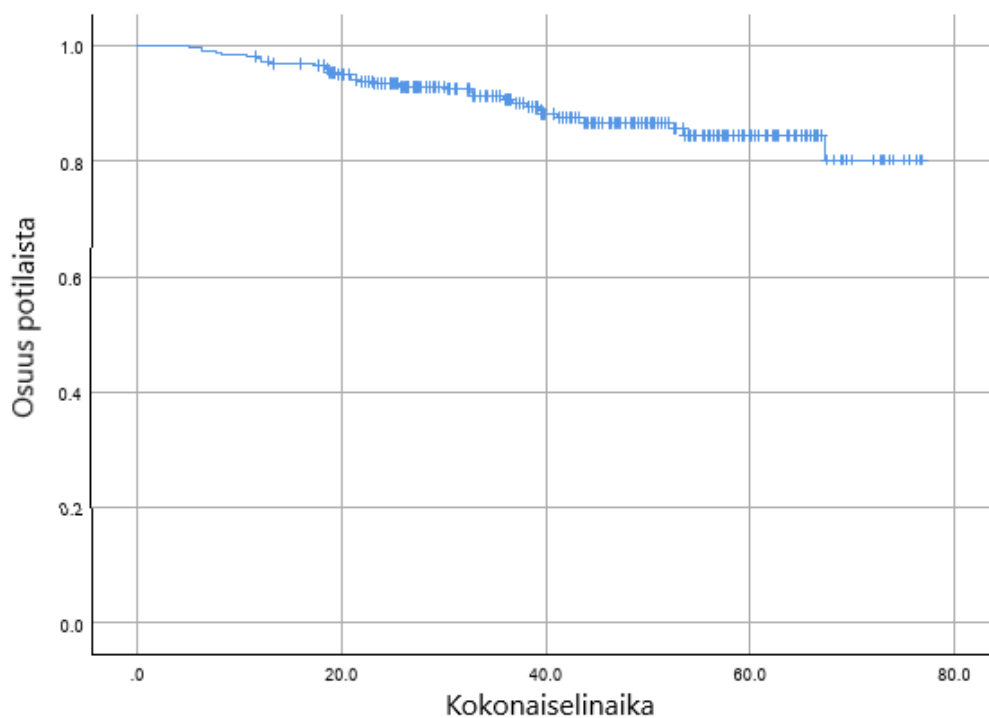
7.4.1 Kuolleisuus

Potilaista 84% oli elossa viiden vuoden seurannan jälkeen (kuvio 1). Ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä olivat transformaatio, FLIPI-luokka, ikä, anemia, LD-taso, ja ylläpitohoito. Erilaistumisaste, 1.linja hoidon valinta, immunokemoterapia, sädehoito, levinneisyys, B-oireet tai sukupuoli eivät vaikuttaneet ennusteeseen (taulukko 12).

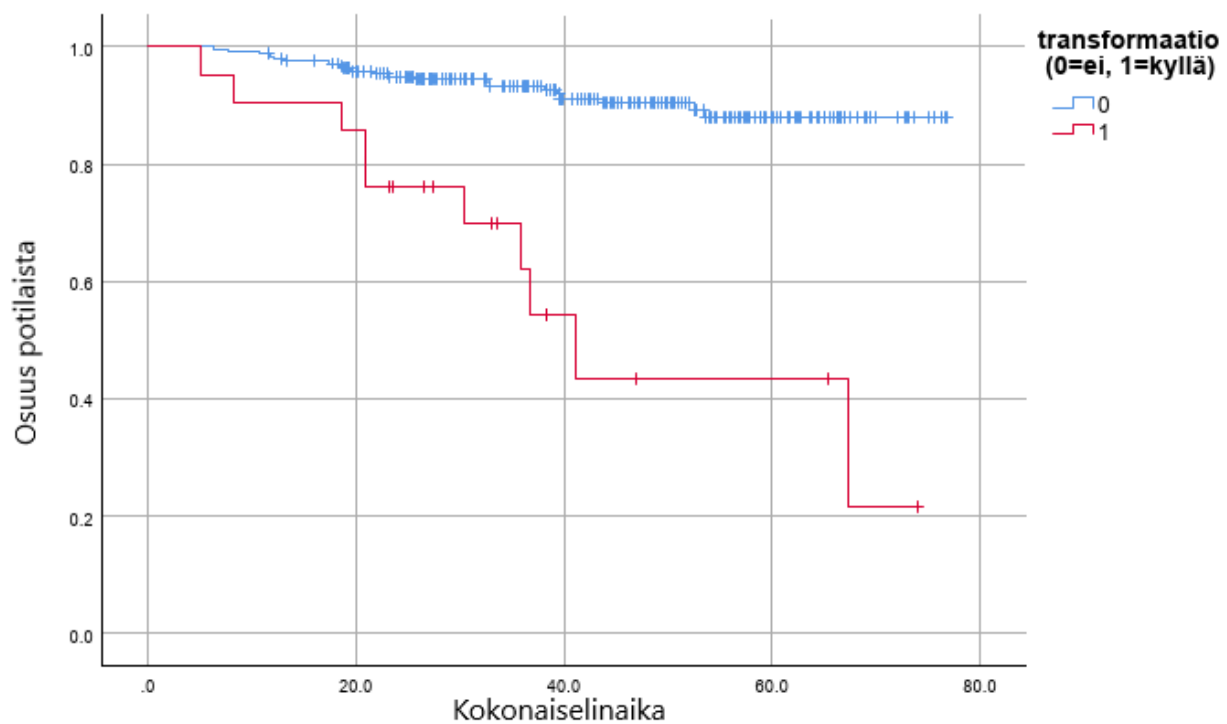
Transformaatio oli yksittäisistä tekijöistä merkittävin (kuvio 2). Transformaatio missään seurannan vaiheessa vähensi elinajanennustetta 35%. Muut tekijät eivät vaikuttaneet riskiin yhtä paljon.

FLIPI-luokituksen mukainen riski vaikutti riskiin siten, että suuren riskin potilailla (FLIPI 3-5) oli heikompi ennuste; pienen ja keskisuuren riskin potilaiden välillä merkittävää eroa ei ollut (kuvio 3). FLIPI:n osatekijöistä merkittävän eron toivat: ikä, yli 60 vuoden ikä korreloi huonomman ennusteen kanssa; anemia heikensi ennustetta; ja LD yli viitearvon heikensi ennustetta. Nodaalialueiden määrällä ja levinneisyydellä ei ollut merkitystä ennusteen kannalta.

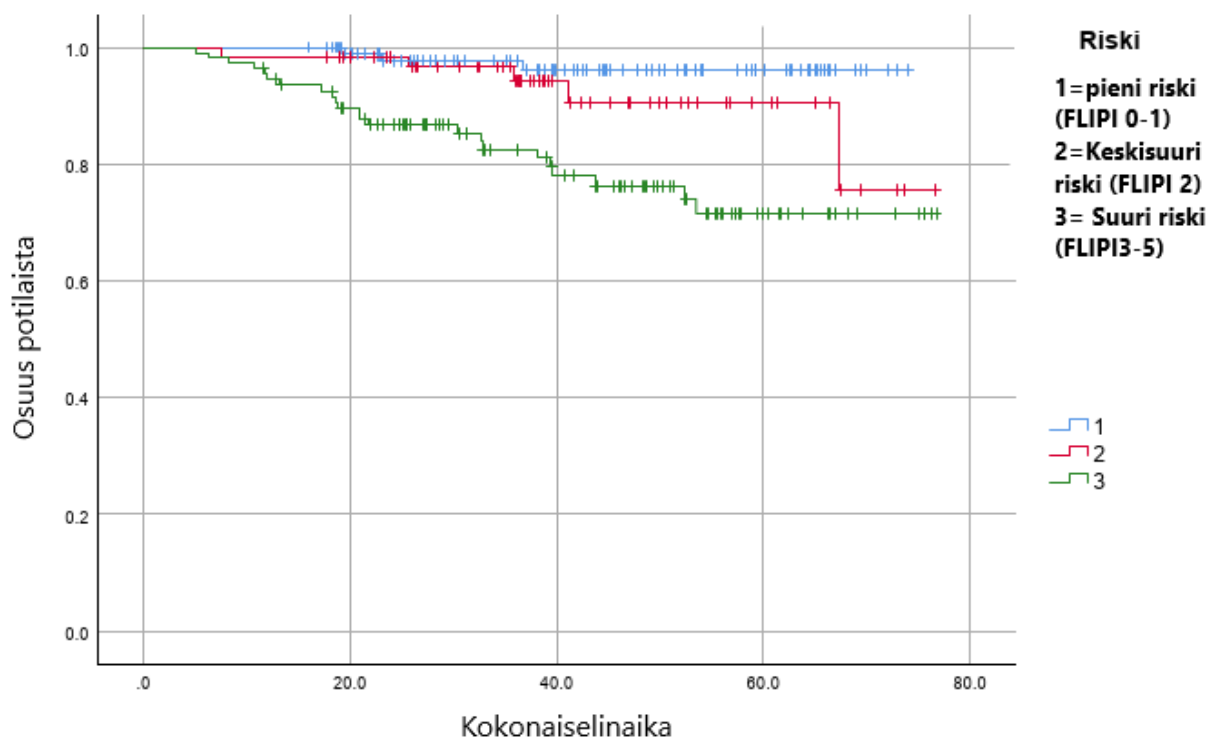
Hoitolinjojen välillä eroa ei ollut, pois lukien ylläpitohoitoa saaneet, joiden ennuste oli parempi (kuvio 5).



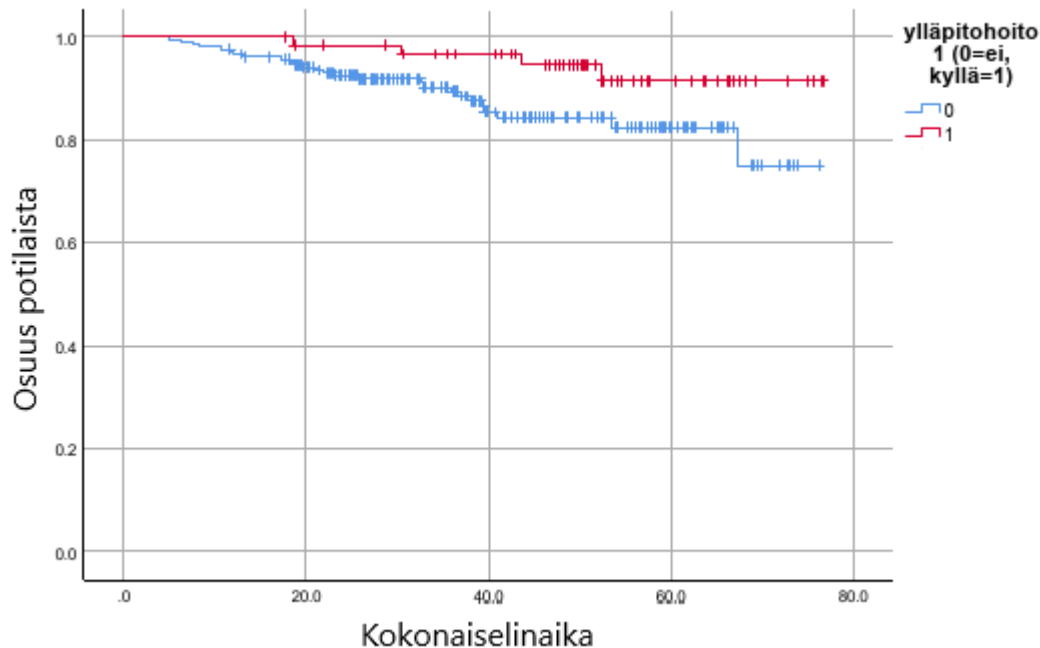
Kuvio 1: Elossa olevien osuus (OS, overall survival). Kaikista potilaista 84% oli elossa 5 vuoden kuluttua diagnoosista.



Kuvio 2: Elossa olevien osuus eroteltuna sen perusteella, saiko potilas jossain vaiheessa seurantaan transformaation. 0=ei transformaatiota, 1=sai transformaation. Potilaiden, joiden tauti ei transformoitunut, 5 vuoden elossaololuku oli 88%, kun taas potilaiden, jotka saivat transformaation, vastaava luku oli 43% ($P<0.001$).



Kuvio 3: Elossa olevien osuus sen perusteella, mikä potilaiden FLIPI-riski oli diagnoosihetkellä. 1=matala riski (FLIPI 0-1), 2=keskisuuri riski (FLIPI 2), 3=korkea riski (FLIPI 3-5). Korkean riskin potilaiden ennuste oli matalan ja keskisuuren riskin potilaita huonompi ($P<0.001$)

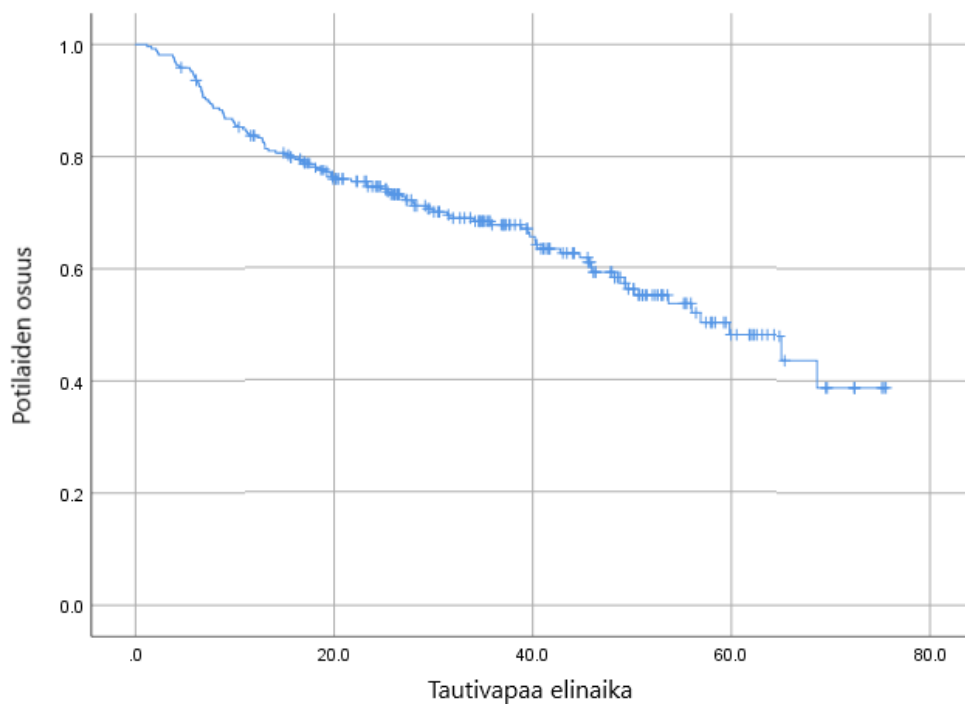


Kuvio 5: Ylläpitohoidon vaikutus ennusteeseen. p -arvo=0.050

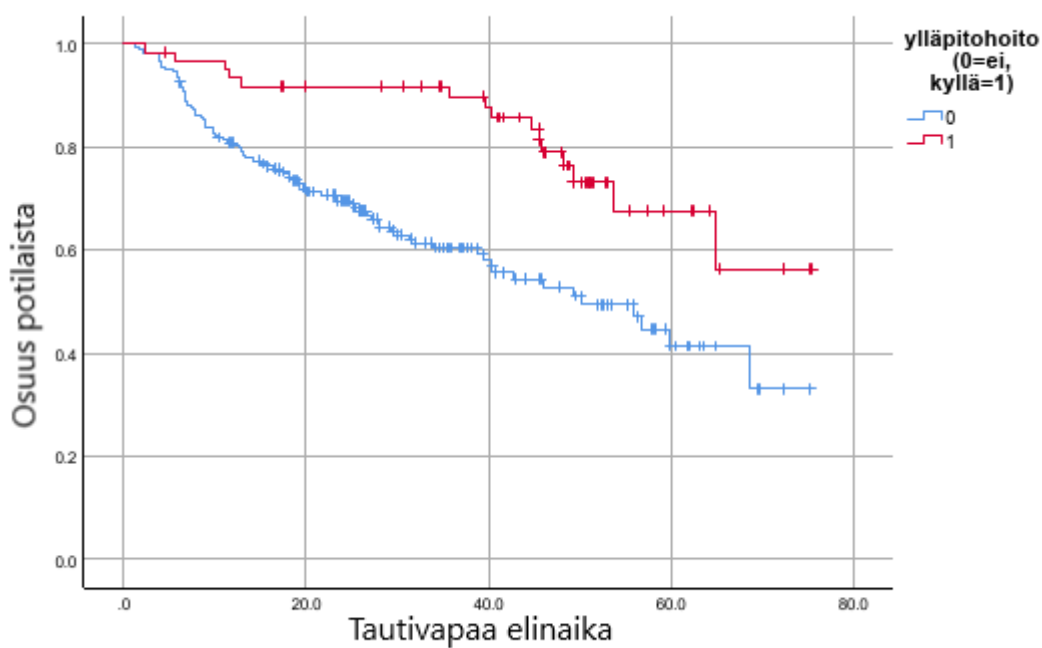
7.4.2 Taudin uusiutuma

Potilaista yli puolet oli 5 vuoden kohdalla remissiossa (kuvio 6).

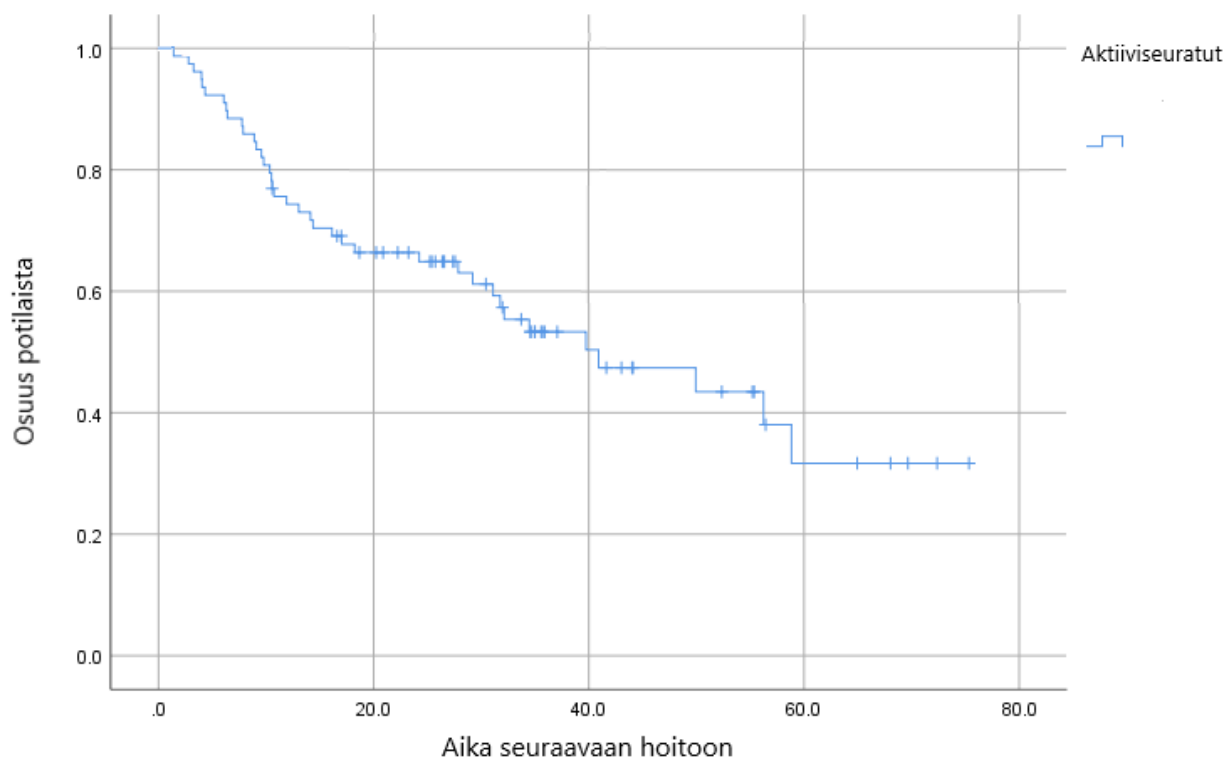
Anemia diagnoosivaiheessa ennusti nopeampaa relapsia. LD ennusti nopeampaa relapsia, mutta 5 vuoden kohdalla eroa relapsien määrässä ei ollut (taulukko 12). Ylläpitohoitoa saaneista harvempi sai relapsin (kuvio 7). Matalan riskin potilaiden remissio kesti pitempään kuin suuren tai keskisuuren riskin potilaiden; suuren ja keskisuuren välillä eroa ei ollut. Aktiiviseuratuista 36% tarvitsi aktiivihoitoa viiden vuoden kuluessa seurannan aloittamisesta (kuvio 9).



Kuvio 6: Tautivapaa elinaika



Kuvio 7: Ylläpitohoidon vaikutus remission pysymiseen. p-arvo <0.001



Kuvio 9: Aktiiviseurannan vaikutus siihen, tarvitsiko potilas 2. linjan hoitoa

Taulukko 11: Kokonaiselinaika ja tautivapaa elinaika eri hoitoja saaneilla potilailla

Hoito	Kokonaiselinaika	Tautivapaa elinaika
Aktiiviseuranta	69.0	38.2
Single-R	50.4	38.2
R-Benda	69.7	54.8
R-CHOP	68.3	59.8
Sädehoito	67.0	48.8
Muu	60.6	39.7

Taulukko 12: Potilaisiin ja hoitoihin liittyvien tekijöiden yhteys ennusteeseen.

	OS	PFS
Ei relapsia seuranta-aikana	72.8	n/a
Relapsi seuranta-aikana	63.2	n/a
Ylläpitohoitoa	73.5	61.8
Ei ylläpitohoitoa	67.2	45.9
Ei sädehoitoa	68.5	48.9
Sädehoito	68.2	49.1
Ei kemoterapiaa	68.2	45.0
Sai kemoterapiaa	70.0	58.4
Aktiiviseuranta	69.0	38.2
Single-R	50.4	38.2
R-Benda	69.7	54.8
R-CHOP	68.3	59.8
Sädehoito	67.0	48.8
Muu	60.6	39.7

7.4.3 Transformaatio

Transformaatiota tilastollisesti merkittäväällä varmuudella ennustavat tekijät olivat seerumin LD-pitoisuus (suurempi LD korreloi suuremman transformaatoriskin kanssa) ja valittu hoitomuoto (R-benda ja R-CHOP korreloivat pienemmän transformaatoriskin kanssa). Immunokemoterapiaa saaneista potilaista transformaation sai vain 5 potilasta 95:stä. Miessukupuoli, ylläpitohoito ja sädehoito korreloivat pienemmän ja anemia suuremman transformaatoriskin kanssa, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkittävä. .

7.4.4 Immunokemoterapiaryhmien vertailua

Kokonaisuudessaan joko R-bendamustiinia tai R-CHOP:ia sai 95 potilasta. Näihin hoitoihin valikoituneiden potilaiden välillä oli eroja (taulukko 17). R-bendamustiinia saaneet potilaat olivat keskimäärin vanhempia (taulukko 13). Heidän tautitaakkansa ja riskiluokituksensa oli suurempi. R-CHOP:lla hoidetuista suurempi osa sairasti paikallista tautia ja heidän riskiluokituksensa oli keskimäärin pienempi. Huolimatta eroista ryhmien välillä niiden välillä ei ollut merkittävää eroa kuolleisuudessa (taulukko 14).

Tilastollisesti merkittävää eroa kokonaiselinajanennusteeseen tai tautivapaaseen elinaikaan ei ollut. Vaste hoitoon vaikuttaisi olevan bendamustiinilla parempi, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkittävä (kuviot 10 ja 11).

R-CHOP-hoitoa saaneista potilaista niillä, jotka eivät saaneet ylläpitohoitoa, oli huomattavasti heikompi ennuste sekä kokonaiselinajassa että tautivapaassa elinajassa. Tämä selittyy sillä, että ilman ylläpitohoitoa jäi vain 4 potilasta 43:sta, joista kolmella syy hoidon keskeyttämiseen oli kuolema tai lymfooman eteneminen hoitojen läpi (taulukko 15).

Bendamustiinia saaneista potilaista 13 eli 25% sai ylläpitohoitoa. Ylläpitohoito korreloi tässäkin ryhmässä paremman kokonaiselinajan ja tautivapaan elinajan kanssa, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkittävä (taulukko 15).

Taulukko 13: R-CHOP:lla ja R-bendamustiinilla hoidetut potilaat.

	R-Benda	R-CHOP
Ikä alle 60	11 (21.2%)	24 (55.8%)
Ikä yli 60	41 (78.8%)	19 (44.2%)

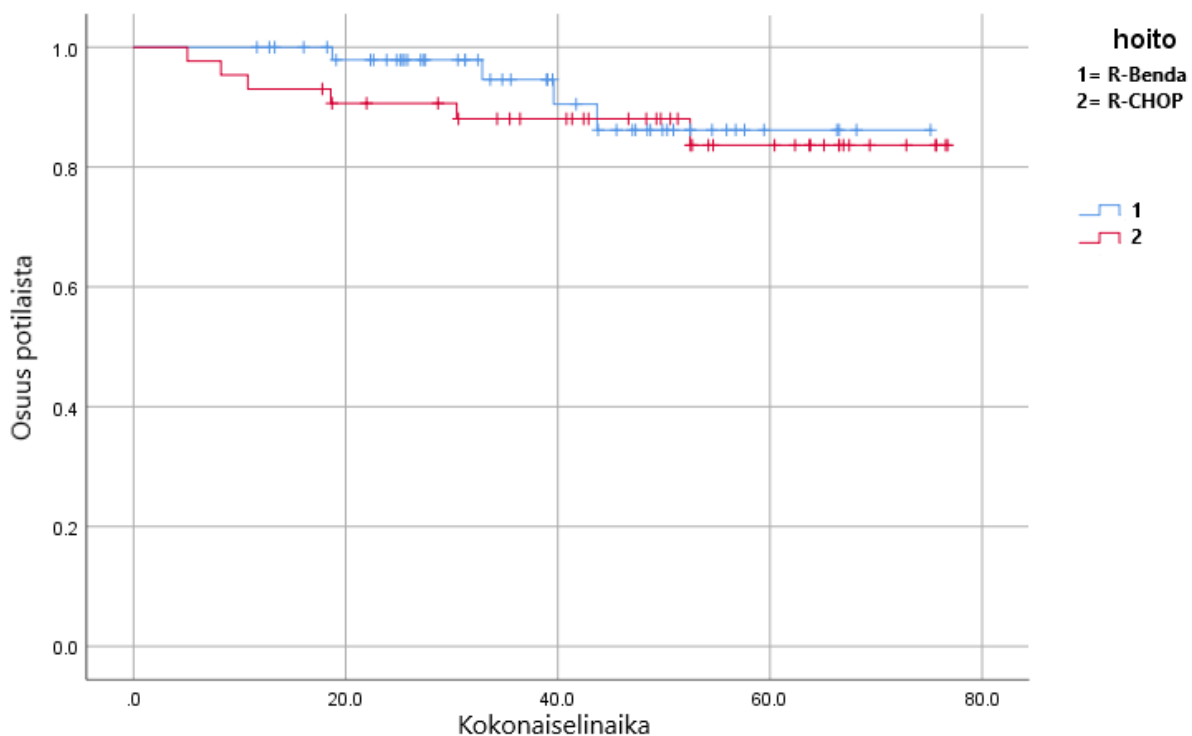
	R-Benda	R-CHOP
Paikallinen	2 (3.8%)	6 (14.0%)
Levinnyt	50 (96.2%)	37 (86.0%)
Pieni riski	3 (5.8%)	9 (20.9%)
Keskisuuri riski	10 (19.2%)	11 (25.6%)
Suuri riski	39 (75%)	23 (53.5%)

Taulukko 14: R-Benda ja R-CHOP hoitojen tulokset

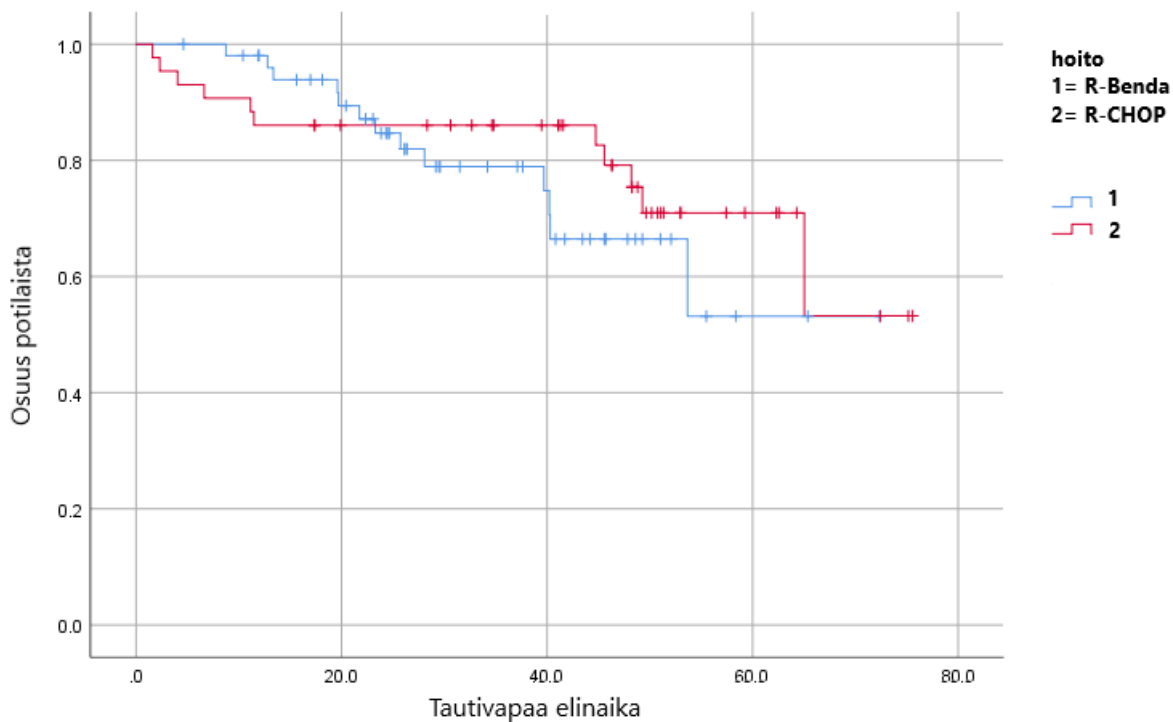
	R-Benda	R-CHOP
Kokonaiselinaika kk	69.7	68.2
Tautivapaa elinaika kk	54.8	59.7
Transformaatio ennen 7/2017	1 (1.9%)	4 (9.3%)

Taulukko 15: Ylläpitohoidon vaikutus kokonaiselinaikaan ja tautivapaaseen elinaikaan.

	Kokonaiselinaika kk	Tautivapaa elinaika kk
R-CHOP ilman ylläpitohoitoa	18.8	15.5
R-CHOP ja ylläpitohoito	72.7	63.6
R-Bendamustiini ilman ylläpitohoitoa	54.9	46.7
R-bendamustiini ja ylläpitohoito	72.7	58.5



Kuvio 10: R-Bendamustiini ja R-CHOP hoitoa saaneiden kokonaiselinaika.



Kuvio 11: R-Bendamustiini ja R-CHOP hoitoja saaneiden potilaiden tautivapaa elinaika.

8. POHDINTA

Kirjallisuudessa tiedetään, että follikulaarinen lymfooma on iäkkäiden ihmisten tauti, ja mikäli tranformaatiota ei tapahdu on sen ennuste hyvä ja potilaat kuolevat suurella todennäköisyydellä muihin sairauksiin. Tuloksemme tukivat tätä ennakkokäsitystä: aineistomme potilaista keskimäärin viiden vuoden seurannassa kuoli 12%, ja heistäkin valtaosa muihin sairauksiin kuin lymfoomaan. Oireettomien potilaiden hoito ei paranna heidän ennustettaan, ja toisaalta hoidoista voi koitua potilaalle haittaa. Näistä syistä follikulaarisen lymfooman hoidossa onkin siirrytty yhä enemmän oireettomien potilaiden seurantaan ja aktiivihoidojen keskittämistä oireisille potilaille. Toisaalta potilaiden psyykinen hyvinvointikin on hyvä pitää mielessä: somaattisesti oireetonkin potilas voi kokea psyykkistä kuormitusta sen tiedon takia, että hänellä on syöpä. Tällaisen potilaan hoito vähemmän intensiivisin menetelmin, esimerkiksi rituksimabimonoterapialla, saattaa parantaa hänen elämänlaatuaan sen tiedon takia, että hänen syöpäänsä hoidetaan, haittojen jäädessä vähäisiksi.

Aineistomme potilaista 40% sai ensilinjan hoidossa rituksimabia ja kemoterapiaa (bendamustiini, CHOP tai muut) ja lisäksi 3% pelkkää rituksimabia. Tutkimusaineistossa näkyy 2010-luvulla tehdyt

muutokset follikulaarisen lymfooman hoidossa, tilastoinnin alussa potilaiden kemoterapia oli lähes yksinomaan CHOP, mikä vaihtui vähitellen bendamustiiniin, sekä aktiiviseurannan lisääntyminen. Jos tilastointia olisi jatkettu vielä tuoreempiin tapauksiin olisi nähty hoitokäytäntöjen muuttuminen edelleen enemmän aktiiviseurantaa suosivaksi ja kemoterapian korvautuminen yhä enemmän pelkällä rituksimabihoidolla.

Valtaosa R-CHOP-potilaista sai rituksimabiylläpitohoitoa, ainoastaan 4 R-CHOP-induktion saanutta potilasta ei ylläpitohoitoa saanut. Heidän ennusteensa oli huomattavasti huonompi, mutta tämä johtui siitä, että ylläpitohoidon pois jättämisen syy oli yleensä potilaan kuolema tai taudin transformaatio induktion aikana. Bendamustiini-induktion saaneista suurin osa ei saanut ylläpitohoitoa, eikä ylläpitohoidolla näyttänyt olevan tilastollisesti merkittävää vaikutusta ennusteeseen..

Kuten kirjallisuuden perusteella tiedetään, transformaatiolla on suuri merkitys potilaiden ennusteelle. Vaikka esiin tuli joitain tekijöitä, jotka korreloivat korkeamman transformaatoriskin kanssa, tutkimuksemme luonteen vuoksi minkäänlaisia päätelmiä eri tekijöiden vaikutuksesta transformaatoriskin kanssa ei voida tehdä.

Follikulaarisen lymfooman hoito muuttunee vielä tulevaisuudessa uusien lääkkeiden kehittämisen myötä. Suomessakin on menossa tutkimus, jossa tutkitaan rituksimabin yhdistämistä ibrutinibiin ensilinja hoidossa. Taudin indolentin luonteen vuoksi hoitojen siedettävyys on kuitenkin myös jatkossa ensisijaisen tärkeää.

9. LÄHTEET

1. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(22):1823-30.
2. Guidelines for the diagnosis and treatment of follicular lymphoma in China. *Cancer Biol Med.* 2013;10(1):36-42.
3. Aboulafia DM, Pantanowitz L, Dezube BJ. AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: still a problem in the era of HAART. *AIDS Read.* 2004;14(11):605-17.
4. Adami J, Frisch M, Yuen J, Glimelius B, Melbye M. Evidence of an association between non-Hodgkin's lymphoma and skin cancer. *BMJ.* 1995;310(6993):1491-5.
5. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(32):5165-9.
6. Baris D, Zahm SH. Epidemiology of lymphomas. *Curr Opin Oncol.* 2000;12(5):383-94.
7. Burke JM, van der Jagt RH, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, MacDonald D, et al. Differences in Quality of Life Between Bendamustine-Rituximab and R-CHOP/R-CVP in Patients With Previously Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016;16(4):182-90.e1.
8. Cerny T, Borisch B, Introna M, Johnson P, Rose AL. Mechanism of action of rituximab. *Anticancer Drugs.* 2002;13 Suppl 2:S3-10.
9. Chang ET, Hjalgrim H, Smedby KE, Akerman M, Tani E, Johnsen HE, et al. Body mass index and risk of malignant lymphoma in Scandinavian men and women. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(3):210-8.
10. Cheson BD, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trneny M, Bouabdallah K, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2259-66.
11. Chiu BC, Hou N. Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Res.* 2015;165:1-25.
12. Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, Saleh M, Gordon L, LoBuglio AF, et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1999;17(1):268-76.
13. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v83-v90.
14. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4555-62.
15. Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, Shapiro RS. Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res.* 1992;52(19 Suppl):5465s-7s.
16. Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, Maloney DG, Unger JM, Miller TP. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(33):8447-52.
17. Freedman A. Follicular lymphoma: 2015 update on diagnosis and management. *Am J Hematol.* 2015;90(12):1171-8.
18. Fritschi L, Benke G, Hughes AM, Krickler A, Turner J, Vajdic CM, et al. Occupational exposure to pesticides and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Epidemiol.* 2005;162(9):849-57.
19. Geyer SM, Morton LM, Habermann TM, Allmer C, Davis S, Cozen W, et al. Smoking, alcohol use, obesity, and overall survival from non-Hodgkin lymphoma: a population-based study. *Cancer.* 2010;116(12):2993-3000.

20. Ghielmini M, Rufibach K, Salles G, Leoncini-Francini L, Leger-Falandry C, Cogliatti S, et al. Single agent rituximab in patients with follicular or mantle cell lymphoma: clinical and biological factors that are predictive of response and event-free survival as well as the effect of rituximab on the immune system: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann Oncol.* 2005;16(10):1675-82.
21. Gine E, Montoto S, Bosch F, Arenillas L, Mercadal S, Villamor N, et al. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) and the histological subtype are the most important factors to predict histological transformation in follicular lymphoma. *Ann Oncol.* 2006;17(10):1539-45.
22. Goldin LR, Bjorkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *Br J Haematol.* 2009;146(1):91-4.
23. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med.* 2014;370(11):1008-18.
24. Hill BT, Nastoupil L, Winter AM, Becnel MR, Cerhan JR, Habermann TM, et al. Maintenance rituximab or observation after frontline treatment with bendamustine-rituximab for follicular lymphoma. *Br J Haematol.* 2019;184(4):524-35.
25. Janikova A, Bolcak K, Pavlik T, Mayer J, Kral Z. Value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of follicular lymphoma: the end of a dilemma? *Clin Lymphoma Myeloma.* 2008;8(5):287-93.
26. Kumar R, Bhargava P, Zhuang H, Yu JQ, Schuster SJ, Alavi A. Spontaneous regression of follicular, mantle cell, and diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphomas detected by FDG-PET imaging. *Clin Nucl Med.* 2004;29(11):685-8.
27. Leandro MJ, Isenberg DA. Rheumatic diseases and malignancy--is there an association? *Scand J Rheumatol.* 2001;30(4):185-8.
28. Linet MS, Vajdic CM, Morton LM, de Roos AJ, Skibola CF, Boffetta P, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for follicular lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014;2014(48):26-40.
29. Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol.* 2011;100(1):86-92.
30. Madsen C, Clausen MR, Plesner TL, Pasanen A, Kuusmanen T, Bentzen HH, et al. Up-front rituximab maintenance improves outcome in patients with follicular lymphoma: a collaborative Nordic study. *Blood advances.* 2018;2(13):1562-71.
- 31-. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31(1):63-75.
32. Michallet AS, Lebras LL, Bauwens DD, Bouafia-Sauvy FF, Berger FF, Tychy-Pinel CC, et al. Early stage follicular lymphoma: what is the clinical impact of the first-line treatment strategy? *J Hematol Oncol.* 2013;6:45.
33. Mondello P, Steiner N, Willenbacher W, Cerchione C, Nappi D, Mauro E, et al. Bendamustine plus Rituximab Versus R-CHOP as First-Line Treatment for Patients with Follicular Lymphoma Grade 3A: Evidence from a Multicenter, Retrospective Study. *Oncologist.* 2018;23(4):454-60.
34. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant.* 2004;4(2):222-30.
35. Ott G, Katzenberger T, Lohr A, Kindelberger S, Rudiger T, Wilhelm M, et al. Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood.* 2002;99(10):3806-12.
36. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;381(9873):1203-10.
37. Salles G, Seymour JF, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9759):42-51.

38. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2015;112(9):1575-84.
39. Smith SD, Redman M, Dunleavy K. FDG PET-CT in follicular lymphoma: a case-based evidence review. *Blood*. 2015;125(7):1078-82.
40. Talamini R, Polesel J, Montella M, Maso LD, Crispo A, Spina M, et al. Smoking and non-Hodgkin lymphoma: case-control study in Italy. *Int J Cancer*. 2005;115(4):606-10.
41. Taverna C, Martinelli G, Hitz F, Mingrone W, Pabst T, Cevreska L, et al. Rituximab Maintenance for a Maximum of 5 Years After Single-Agent Rituximab Induction in Follicular Lymphoma: Results of the Randomized Controlled Phase III Trial SAKK 35/03. *J Clin Oncol*. 2016;34(5):495-500.
42. Thompson CA, Cerhan JR. Fruit and vegetable intake and survival from non-Hodgkin lymphoma: does an apple a day keep the doctor away? *Leuk Lymphoma*. 2010;51(6):963-4.
43. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 2010;28(17):2853-8.
44. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghielmini M, Hsu Schmitz SF, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(23):1799-806.
45. Vitolo U, Chiappella A. Histological transformation and secondary malignancies in follicular lymphoma. *Lancet Haematol*. 2018;5(11):e496-e7.
46. Volkova M, Russell R, 3rd. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev*. 2011;7(4):214-20.
47. Follikulaarisen lymfooman hoitosuositus versio IV 2017